 doi:10.16380/j.kcxb.2017.08.007

蚊虫驱避化合物与人体分泌的引诱物 L-乳酸分子间弱相互作用的计算

余冬冬[1], 廖圣良[1], 宋　杰[2], 范国荣[1], 李倩倩[1], 王宗德[1,*]

(1. 江西农业大学林学院, 国家林业局/江西省樟树工程技术研究中心, 南昌 330045;
2. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Michigan-Flint, Flint 485002, USA)

摘要:【目的】驱避剂是蚊虫防治的重要手段之一。前期研究发现,在驱避剂的使用过程中,驱避化合物分子与人体分泌的引诱物分子存在相互作用。为深入了解这种相互作用的本质,本研究从量子化学的角度分析了3种驱避化合物分子与引诱物分子L-乳酸相互作用过程中几何结构、结合能、电荷布居和热力学参数等量化参数的变化,以期从计算机模拟角度揭示驱避化合物分子与引诱物分子相互作用的形式、强度和规律。【方法】本研究选择了3种在驱蚊方面具有代表性的驱避化合物,即8-羟基别二氢葛缕醇甲酸酯(R1)、羟基香茅醛-1,2-丙二醇缩醛(R2)和N,N-二乙基间甲基苯甲酰胺(避蚊胺)(DEET),使用Gaussian 09量子化学计算程序包对驱避化合物分子单体R1, R2, DEET和人体引诱物分子单体L-乳酸以及驱避化合物分子与L-乳酸的缔合体进行结构构建;在M06-2X-D3/6-311G(d,p)水平上优化所有单体、缔合体的几何结构,并做振动频率计算;在M06-2X-D3/6-311+G(d,p)水平上对单体、缔合体进行单点能计算。【结果】驱避化合物分子R1, R2和DEET与L-乳酸的缔合距离在2.64~2.74 Å之间,缔合角度在170~175°之间,缔合后,L-乳酸羧基上氧氢键分别伸长0.019, 0.029和0.022 Å; R1, R2和DEET与L-乳酸缔合过程的结合能ΔE依次为-50.278, -72.385和-66.977 kJ/mol,焓变ΔH分别为-43.715, -65.559和-60.465 kJ/mol,熵变ΔS分别为-0.138, -0.159和-0.157 kJ/mol·K,自由能变ΔG分别为-2.652, -18.090和-13.784 kJ/mol; R1, R2和DEET与L-乳酸缔合过程中,L-乳酸的总净电荷由0 e分别变为-0.0248, -0.0250和-0.0168 e。【结论】计算结果表明,驱避化合物分子R1, R2和DEET与L-乳酸均通过中强氢键缔合,并且R2与L-乳酸的氢键作用最强,形成的缔合体也最为稳定。

关键词: 蚊虫驱避剂; L-乳酸; 弱相互作用; 氢键; 结合能; 电荷布居; 热力学参数

中图分类号: Q965.9　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 0454-6296(2017)08-0906-06

Calculation of the weak interaction between mosquito repellents and the human-secreted attractant L-lactic acid

YU Dong-Dong[1], LIAO Sheng-Liang[1], SONG Jie[2], FAN Guo-Rong[1], LI Qian-Qian[1], WANG Zong-De[1,*] (1. College of Forestry, Jiangxi Agricultural University, Camphor Tree Engineering and Technology Research Center of State Forestry Administration and Jiangxi Province, Nanchang 330045, China; 2. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Michigan-Flint, Flint 485002, USA)

Abstract:【Aim】Using repellent is one of the most important methods for mosquito control. In our previous study, we found that there is an interaction between repellent molecules and human-secreted attractant molecules during the use of repellents. To understand the true nature of this interaction, in this study the interactions between three repellents and one attractant L-lactic acid were explored through

基金项目: 国家自然科学基金项目(31660178); 江西省主要学科学术和技术带头人培养计划(20133BCB22004)
作者简介: 余冬冬, 男, 1991年9月生, 江西上饶人, 硕士研究生, 研究方向为植物源卫生杀虫化学品的研究, E-mail: 18179333135@163.com
* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: zongdewang@163.com
收稿日期 Received: 2017-06-01; 接受日期 Accepted: 2017-07-18

computational quantum chemistry based on the analysis of numerical changes of geometric structure, binding energy, charge population and thermodynamic parameters. This study might reveal the form, strength and law of the interactions between the repellent molecules and the human-secreted attractant molecules *in silico*. 【Methods】 The structures of three representative mosquito repellents 8-hydroxylcarveol formate (R1), hydroxy citronellal-1,2-propanediol acetal (R2) and N,N-diethyl-3-methyl benzoyl amide (DEET), the attractant L-lactic acid, and their complexes were constructed by using Gaussian 09 software package. Geometry optimizations and vibration frequency calculations of the repellents, the attractant and their complexes were done at the M06-2X-D3/6-311G (d,p) level. The single point energy of the repellents, the attractant and their complexes were calculated at the M06-2X-D3/6-311+G (d,p) level. 【Results】The association distances and angles between the repellents R1, R2 and DEET and the attractant L-lactic acid were among 2.64-2.74 Å and 170-175°, respectively, and after the association, the bond length of oxygen hydrogen bond in carboxyl of L-lactic acid were stretched to 0.019, 0.029 and 0.022 Å, respectively. The binding energies (ΔE) of the association process were -50.278, -72.385 and -66.977 kJ/mol, the enthalpy change (ΔH) -43.715, -65.559 and -60.465 kJ/mol, the entropy change (ΔS) -0.138, -0.159 and -0.157 kJ/mol·K, the free energy (ΔG) -2.652, -18.090 and -13.784 kJ/mol, and the total net charge of L-lactic acid varied from 0 e to -0.0248, -0.0250 and -0.0168e, respectively. 【Conclusion】The repellents R1, R2 and DEET and the attractant L-lactic acid are associated by moderately strong hydrogen bond. The hydrogen bond between R2 and L-lactic acid are the strongest, and the complex formed is the most stable.

Key words: Mosquito repellent; L-lactic acid; weak interaction; hydrogen bond; binding energy; charge population; thermodynamic parameter

蚊虫可传播登革热、寨卡病毒病和西尼罗河热等多种严重疾病(Bhatt *et al.*, 2013; Nedjadi *et al.*, 2015; Petersen, 2015; Yakob and Walker, 2016),对人类健康带来巨大的威胁;同时随着全球气候和人类生产生活方式的变化,蚊虫防治形势日趋严峻(Hemingway, 2004; Murray *et al.*, 2012; Lees *et al.*, 2014)。在蚊虫防治过程中,驱避剂发挥着重要作用(陶波和张大伟, 2014),新型驱避剂的研发一直是研究的热点。

人们通过呼吸和排汗释放许多对蚊虫具有引诱活性的化合物,如 L-乳酸、氨、1-辛烯-3-醇等(Acree *et al.*, 1968; Takken and Kline, 1989; Geier *et al.*, 1999)。蚊虫通过对引诱气味的溯源,可以精准地找到人体,实施吸血行为。驱避剂可以通过不同的方式阻止蚊虫对人体定位和叮咬行为,包括:(1)阻断蚊虫对引诱气味分子的识别,导致蚊虫无法定位气味来源(Acree *et al.*, 1968; Davis and Sokolove, 1976; Ditzen *et al.*, 2008);(2)激活蚊虫对驱避化合物的感知,使蚊虫产生厌恶进而主动躲避(Syed and Leal, 2008; Xia *et al.*, 2008; Stanczyk *et al.*, 2010);(3)同时激活蚊虫多个嗅觉蛋白,使蚊虫产生嗅觉紊乱(Bohbot and Dickens, 2010; Pellegrino *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2011)。

关于驱避剂对蚊虫嗅觉系统影响的研究已经备受关注,避蚊胺(DEET)涂抹于皮肤上与不和皮肤接触时对蚊虫的行为影响有差异,而且 DEET 与 L-乳酸同时存在与 DEET 单独存在对蚊虫的行为影响也有差异(Dogan *et al.*, 1999; Kline *et al.*, 2003),说明 DEET 与人体分泌的引诱物在皮肤表层有可能存在弱相互作用。近年来,作者所在课题组在驱避剂及其作用机理方面开展了一系列的研究(Wang *et al.*, 2008; 廖圣良等, 2012; Song *et al.*, 2013; 忻伟隆等, 2014; 许锡招等, 2014),提出驱避化合物与人体分泌的引诱物可以发生相互作用,形成缔合体,影响蚊虫的叮咬行为。但是其具体作用形式、作用强度以及对驱避剂发挥驱避作用的影响有待进一步深入研究。本研究拟在前期研究的基础上,采用量子化学方法从几何结构参数、结合能、电荷布居以及热力学参数等方面分析驱避化合物与人体引诱物分子间的相互作用,从而为研究新型蚊虫驱避剂及探讨蚊虫驱避机理提供理论依据。

1　计算方法与分子模型

使用 Gaussian 09 量子化学计算程序包(Frisch *et al.*, 2009),首先对驱避化合物分子单体 8-羟基别

二氢葛缕醇甲酸酯(R1)、羟基香茅醛-1,2-丙二醇缩醛(R2)、DEET 和人体引诱物分子单体 L-乳酸以及驱避化合物与 L-乳酸的缔合体进行结构构建;然后,在 M06-2X-D3/6-311G (d,p)水平上对所有单体、缔合体进行几何优化和振动频率计算,并经 Mulliken 电荷布居分析对缔合前后电荷转移状况和成键规律进行分析;最后,在 M06-2X-D3/6-311 + G (d,p)水平上对所有单体、缔合体进行单点能计算,进一步计算驱避化合物分子与引诱物分子缔合前后的各热力学参数的变化。R1, R2, DEET 和 L-乳酸的分子结构以及 R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合体的分子模型如图 1。

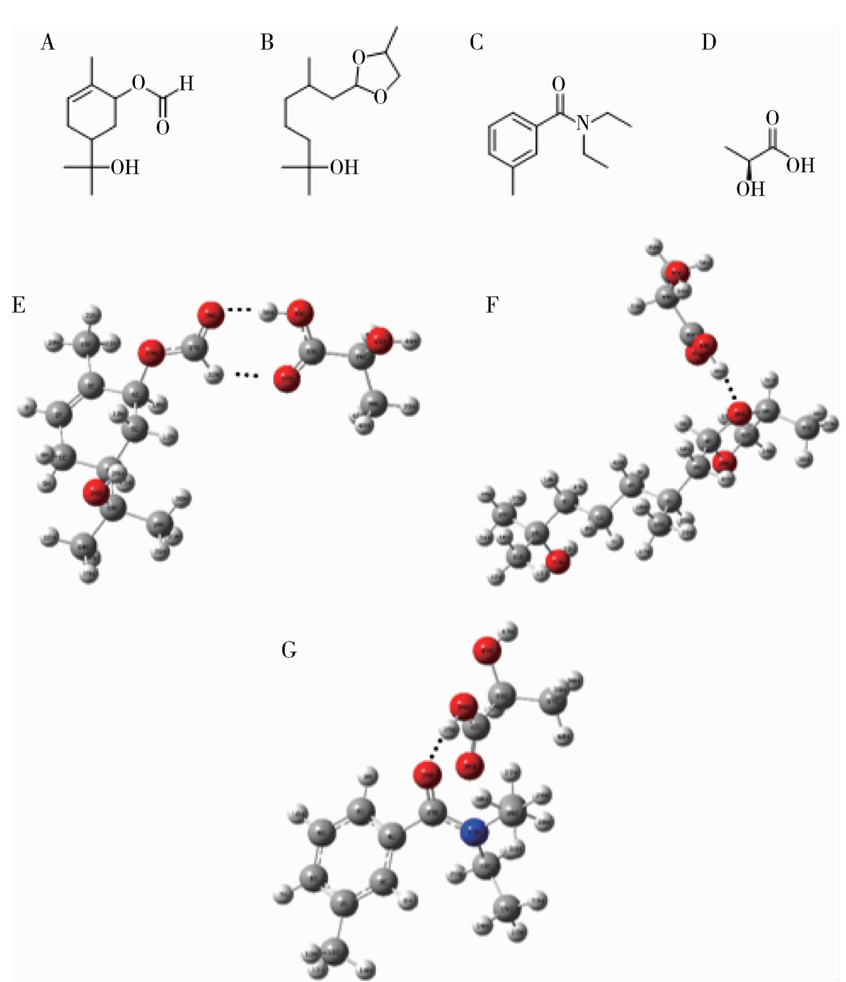


图 1 单体分子结构与缔合体分子模型

Fig. 1 The structures of monomer molecule and complex

A: 8-羟基别二氢葛缕醇甲酸酯 8-Hydroxylcarveol formate (R1); B: 羟基香茅醛-1,2-丙二醇缩醛 Hydroxy citronellal-1,2-propanediol acetal (R2); C: N,N-二乙基间甲基苯甲酰胺(驱避胺)N,N-diethyl-3-methyl benzoyl amide (DEET); D: L-乳酸 L-lactic acid (LA); E: R1-LA 缔合体 R1-LA complex; F: R2-LA 缔合体 R2-LA complex; G: DEET-LA 缔合体 DEET-LA complex.

2 结果

2.1 R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合的几何结构参数

使用 M06-2X-D3/6-311G (d,p) 方法,对驱避化合物分子单体 R1, R2, DEET 和人体引诱物分子单体 L-乳酸,以及驱避化合物与 L-乳酸的缔合体进行几何全优化和振动频率计算,计算结果均无虚频,说明优化所得构型均为势能面上能量最低点,是最稳定构型。优化后得到的几何结构参数列于表 1。L-乳酸羧基上的氧氢键(O-H)分别与 R1 和 DEET 的碳氧双键(C=O)及 R2 缩醛环上的碳氧单键(C-O)缔合,缔合距离在 2.64 ~ 2.74 Å 之间,缔合角度在 170 ~ 175°之间,根据对氢键强弱的一般性判断(吴阳等, 2008; Arunan *et al*., 2011; 陈静, 2012),表明 R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸通过氢键缔合,并且缔合距离在2.5 ~ 3.2Å之间,缔合角度在130 ~

表 1　R1，R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合的几何结构参数

Table 1　Geometric parameters of the association between R1, R2 or DEET and L-lactic acid

	缔合位点 Association site	缔合距离(Å) Association distance	缔合角度(°) Association angle	L-乳酸羧基上的 O-H 键长(Å) Bond length of O-H in carboxyl of L-lactic acid	
				缔合前 Before association	缔合后 After association
R1…LA	–C=O…H–O–	2.734	174.335	0.966	0.985
R2…LA	–C-O…H–O–	2.641	170.991	0.966	0.995
DEET…LA	–C=O…H–O–	2.695	171.284	0.966	0.988

180°之间,属于中强氢键。单体 L-乳酸羧基上氧氢键键长为 0.966 Å,与 R1，R2，DEET 缔合后,键长分别伸长为 0.985，0.995 和 0.988 Å,与 R2 缔合时,伸长量最大,为 0.029 Å,表明 R2 与 L-乳酸缔合时氢键最强,DEET 次之,R1 相对较弱。

2.2　R1，R2，DEET 和单体 L-乳酸及其缔合体的能量分析

驱避化合物分子 R1，R2，DEET 和引诱物分子 L-乳酸,以及驱避化合物与 L-乳酸缔合体的单点能(E)列于表 2。结合能 ΔE 即为缔合体总能量减去缔合前驱避化合物分子单体的能量与引诱物分子单体的能量之和。计算公式为:$\Delta E = E_{complex} - (E_{repellent} + E_{LA})$。其中,$E_{repellent}$ 表示驱避化合物分子单体的能量,E_{LA} 表示 L-乳酸的能量,$E_{complex}$ 表示缔合体的能量。

表 2　驱避化合物分子单体 R1，R2 和 DEET，引诱分子单体 L-乳酸及其缔合体的能量

Table 2　Energy of the repellents R1, R2 and DEET, the attractant L-lactic acid and their complexes

	E (kJ/mol)	ΔE (kJ/mol)
LA	–902 069.868	–
R1	–1 721 234.742	–
R2	–1 933 927.494	–
DEET	–1 568 477.376	–
R1…LA	–2 623 354.888	–50.278
R2…LA	–2 836 069.747	–72.385
DEET…LA	–2 470 614.220	–66.977

R1，R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合的结合能 ΔE 分别为 –50.278，–72.385 和 –66.977 kJ/mol。一般而言,结合能 ΔE 的绝对值均大于 50 kJ/mol,属于强氢键(陈静，2012),表明在缔合过程上能量是有利的。而且,R2 与 L-乳酸缔合的结合能最小,形成的缔合体最稳定,R1 与 L-乳酸缔合体的稳定性稍弱于 R2，DEET 与 L-乳酸的缔合体,这和几何结构分析结果一致。

2.3　L-乳酸及 R1，R2 和 DEET 与 L-乳酸的缔合体的 Mulliken 电荷布居分析

表 3 列出了驱避化合物分子单体、引诱物分子单体及其缔合体的电荷分布状况以及 L-乳酸羧基上氧氢键的成键电荷布居。由于 L-乳酸单体呈电中性,所以它的总净电荷为 0,当 L-乳酸与驱避化合物分子 R1，R2 和 DEET 分别缔合时,L-乳酸的总净电荷由 0.0000 e 分别变为 –0.0248，–0.0250 和 –0.0168 e,说明在缔合过程中发生了较强的氢键作用,而且 R2 与 L-乳酸分子间氢键作用强度最大,R1 和 DEET 相对较弱;电荷转移量呈现这样的规律,主要是由于 R1 和 DEET 碳氧双键(C=O)的存在分散了氧原子的电荷,而且 DEET 的碳氧双键与苯环形成共轭体系,导致电荷转移更少,与 L-乳酸缔合的氢键作用相对较弱。此外,单体 L-乳酸羧基上氧氢键成键电荷布居为 –0.0688 e,与 R1，R2 和 DEET 缔合后，成键电荷布居分别为 –0.0394，–0.0791和 –0.0266 e,表明 L-乳酸与 R2 缔合后,L-乳酸羧基上氧氢键减弱,与 R1，DEET 缔合后,氧氢键增强,所以 L-乳酸与 R2 分子间氢键作用最强,与电荷转移分析结果一致。

2.4　缔合体形成过程中的热力学参数

根据振动频率计算和单点能计算得到驱避化合物分子单体与 L-乳酸缔合过程的部分热力学参数列于表 4。驱避化合物分子 R1，R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合过程的焓变(ΔH)和熵变(ΔS)数据表明缔合过程是趋于有序的放热过程。自由能变(ΔG)表明 R1，R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合过程可以自发进行,自发趋势与几何结构分析结果一致。

表 3 引诱物分子单体 L-乳酸及驱避化合物分子单体 R1，R2，DEET 与 L-乳酸缔合体的净电荷布居和成键电荷布居

Table 3 Atom charges and Mulliken bonding population of the attractant L-lactic acid and the complexes of the repellents R1, R2 and DEET and L-lactic acid

	LA 分子电荷布居(e) Charge population of L-lactic acid	驱避化合物分子电荷布居(e) Charge population of repellents	LA 羧基 O-H 成键电荷布居(e) Bonding population of O-H in carboxyl of L-lactic acid
LA	0.0000	–	–0.0688
R1…LA	–0.0248	0.0248	–0.0394
R2…LA	–0.0250	0.0250	–0.0791
DEET…LA	–0.0168	0.0168	–0.0266

表 4 缔合体形成过程的热力学参数

Table 4 Thermodynamic parameters in the formation of complexes

	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (kJ/mol·K)
R1…LA	–2.652	–43.715	–0.138
R2…LA	–18.090	–65.559	–0.159
DEET…LA	–13.784	–60.465	–0.157

3 讨论与结论

驱避化合物分子 R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸通过氢键缔合,并且均属于中强氢键。缔合区域均在驱避化合物分子的碳氧键上,缔合距离在 2.64 ~ 2.74 Å 之间,缔合角度在 170 ~ 175°之间,并且缔合后 L-乳酸羧基上氧氢键依次伸长 0.019, 0.029 和 0.022 Å; R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸缔合的结合能 ΔE 依次为 –50.278, –72.385 和 –66.977 kJ/mol,ΔG 依次为 –2.652, –18.090 和 –13.784 kJ/mol,表明驱避化合物分子与 L-乳酸缔合是一个自发的过程,并且形成的缔合体是稳定结构;R1, R2 和 DEET 在与 L-乳酸缔合时,电荷由驱避剂分子向 L-乳酸转移,其中,R2 与 L-乳酸缔合时,电荷转移量最大,由于三者的分子结构和原子净电荷分布不同,在与 L-乳酸缔合时没有表现出电荷转移量递减的规律。DEET 与 L-乳酸同时存在与 DEET 单独存在对蚊虫的行为影响存在差异,作者所在课题组在相关研究中发现,萜类蚊虫驱避化合物 R1 和 R2 也有类似现象。本研究计算结果表明,R1, R2 和 DEET 与 L-乳酸同时存在时,可以发生弱相互作用,且表现出中等强度的氢键缔合,与驱避化合物单独存在相比,在几何结构参数、能量分析、Mulliken 电荷布居和热力学参数方面均存在显著差异。这方面差异与对蚊虫行为影响差异之间的关系值得深入研究。本研究为进一步研究人体皮肤上驱避化合物分子与引诱物分子之间的弱相互作用提供了前期研究基础,同时可为蚊虫驱避作用机理研究提供一定的帮助,也有可能为新型蚊虫驱避剂的开发提供新思路。

参考文献 (References)

Acree FJr, Turner RB, Gouck HK, Beroza M, Smith N, 1968. L-lactic acid: a mosquito attractant isolated from humans. *Science*, 161(3848): 1346–1347.

Arunan E, Desiraju GR, Klein RA, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, Clary DC, Crabtree RH, Dannenberg JJ, Hobza P, Kjaergaard HG, Legon AC, Mennucci B, Nesbitt DJ, 2011. Defining the hydrogen bond: an account (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.*, 83(8): 1619–1636.

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GRW, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI, 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446): 504–507.

Bohbot JD, Dickens JC, 2010. Insect repellents: modulators of mosquito odorant receptor activity. *PLoS ONE*, 5(8): e12138.

Chen J, 2012. The research progress of the hydrogen bond. *Sci. Technol. Inform.*, (15): 186. [陈静, 2012. 氢键作用的研究进展. 科技信息, (15): 186]

Davis EE, Sokolove PG, 1976. Lactic acid-sensitive receptors on the antennae of the mosquito, *Aedes aegypti*. *J. Comp. Physiol.*, 105(1): 43–54.

Ditzen M, Pellegrino M, Vosshall LB, 2008. Insect odorant receptors are molecular targets of the insect repellent DEET. *Science*, 319(5871): 1838–1842.

Dogan EB, Ayres JW, Rossignol PA, 1999. Behavioural mode of action of DEET: inhibition of lactic acid attraction. *Med. Vet. Entomol.*, 13(1): 97–100.

Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, 2009. Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford, CT.

Geier M, Bosch OJ, Boeckh J, 1999. Ammonia as an attractive component of host odour for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Chem. Senses*, 24(6): 647–653.

Hemingway J, 2004. Taking aim at mosquitoes. *Nature*, 430(7002): 936.

Kline DL, Bernier UR, Posey KH, Barnard DR, 2003. Olfactometric

evaluation of spatial repellents for *Aedes egypti*. *J. Med. Entomol.*, 40(4): 463 - 467.

Lees RS, Knols B, Bellini R, Benedict MQ, Bheecarry A, Bossin HC, Chadee DD, Charlwood J, Dabiré RK, Djogbenou L, Egyir-Yawson A, Gato R, Gouagna LCM, Hassan MAM, Khan SA, Koekemoer LL, Lemperiere G, Manoukis NC, Mozuraitis R, Pitts RJ, Simard F, Gilles JRL, 2014. Review: improving our knowledge of male mosquito biology in relation to genetic control programmes. *Acta Tropica*, 132(4): 2 - 11.

Liao SL, Song J, Wang ZD, Chen JZ, Chen SX, Fan GR, Jiang ZK, Han ZJ, 2012. Quantitative calculation of the influence of the molecular association between terpenoid repellents and CO_2 on their repellency against mosquitoes. *Acta Entomol. Sin.*, 55(9): 1054 - 1061. [廖圣良, 宋杰, 王宗德, 陈金珠, 陈尚钘, 范国荣, 姜志宽, 韩招久, 2012. 定量计算萜类驱避化合物与二氧化碳缔合对其蚊虫驱避活性的影响. 昆虫学报, 55(9): 1054 - 1061]

Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, Fullman N, Naghavi M, Lozano R, Lopez AD, 2012. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 379(9814): 413 - 431.

Nedjadi T, El-Kafrawy S, Sohrab SS, Desprès P, Damanhouri G, Azhar E, 2015. Tackling dengue fever: current status and challenges. *Virol. J.*, 12(1): 1 - 11.

Pellegrino M, Steinbach N, Stensmyr MC, Hansson BS, Vosshall LB, 2011. A natural polymorphism alters odour and DEET sensitivity in an insect odorant receptor. *Nature*, 478(7370): 511 - 514.

Petersen LR, 2015. West Nile virus: from Africa to Europe, America, and beyond. In: Sing A ed. Zoonoses - Infections Affecting Humans and Animals. Springer, Netherlands. 937 - 975.

Song J, Wang ZD, Findlater A, Han ZJ, Jiang ZK, Chen JZ, Zheng WQ, Hyde S, 2013. Terpenoid mosquito repellents: a combined DFT and QSAR study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(5): 1245 - 1248.

Stanczyk NM, Brookfield JFY, Ignell R, Logan JG, Field LM, 2010. Behavioral insensitivity to DEET in *Aedes aegypti* is a genetically determined trait residing in changes in sensillum function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(19): 8575 - 8580.

Syed Z, Leal WS, 2008. Mosquitoes smell and avoid the insect repellent DEET. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(36): 13598 - 13603.

Takken W, Kline DL, 1989. Carbon dioxide and 1-octen-3-ol as mosquito attractants. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 5(3): 311 - 316.

Tao B, Zhang DW, 2014. Research advance of mosquito repellents. *J. Northeast Agric. Univ.*, 45(2): 123 - 128. [陶波, 张大伟, 2014. 蚊虫驱避剂的研究进展. 东北农业大学学报. 45(2): 123 - 128]

Turner SL, Li N, Guda T, Githure J, Cardé RT, Ray A, 2011. Ultra-prolonged activation of CO_2-sensing neurons disorients mosquitoes. *Nature*, 474(7349): 87 - 91.

Wang ZD, Song J, Chen JZ, Song ZQ, Shang SB, Jiang ZK, Han ZJ, 2008. QSAR study of mosquito repellents from terpenoid with a six-member-ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(9): 2854 - 2859.

Wu Y, Feng L, Zhang XD, 2008. Theoretical calculation on the C_6H_5—H···X hydrogen-bonded complexes. *Acta Phys. Chim. Sin.*, 24(4): 653 - 658. [吴阳, 冯璐, 张向东, 2008. C_6H_5—H···X 分子间氢键的理论计算. 物理化学学报, 24(4): 653 - 658]

Xia YF, Wang GR, Buscariollo D, Pitts RJ, Wenger H, Zwiebel LJ, 2008. The molecular and cellular basis of olfactory-driven behavior in *Anopheles gambiae* larvae. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(17): 6433 - 6438.

Xin WL, Liao SL, Jiang ZK, Fan GR, Song J, Chen SX, Chen JZ, Wang ZD, 2014. Effect of combination of ammonia and DEET on behavior of *Aedes albopictus*. *Chin. J. Vector Biol. Control*, 25(2): 109 - 112. [忻伟隆, 廖圣良, 姜志宽, 范国荣, 宋杰, 陈尚钘, 陈金珠, 王宗德, 2014. 氨与避蚊胺缔合对白纹伊蚊行为影响的研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 25(2): 109 - 112]

Xu XZ, Liao SL, Song J, Wang P, Fan GR, Jiang ZK, Wang ZD, 2014. Calculation of the trimolecular association between terpenoid repellents and attractants. *Acta Entomol. Sin.*, 57(9): 1025 - 1031. [许锡招, 廖圣良, 宋杰, 王鹏, 范国荣, 姜志宽, 王宗德, 2014. 萜类驱避化合物与引诱物三分子缔合的计算研究. 昆虫学报, 57(9): 1025 - 1031]

Yakob L, Walker T, 2016. Zika virus outbreak in the Americas: the need for novel mosquito control methods. *Lancet Glob. Health*, 4(3): 148 - 149.

（责任编辑：赵利辉）